

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/ EP

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :
Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets et fait élection de tous les États éligibles sauf indication contraire.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire FLAMEL0088BQT	
Demande internationale n° PCT/FR2004/050603	Date du dépôt international (jour/mois/année) 19/11/2004	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 21/11/2003	
Titre de l'invention FORMULATION PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S), AINSI QUE LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES			
Cadre n° II DÉPOSANT(S)			
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) FLAMEL TECHNOLOGIES 33 avenue du Docteur Georges Lévy 69200 VENISSIEUX FRANCE		n° de téléphone	
		n° de télécopieur	
		n° de téléimprimeur	
		n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) : FRANCE		Domicile (nom de l'État) : FRANCE	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) POULIQUEN Gauthier 47 rue Lortet 69007 LYON FRANCE			
Nationalité (nom de l'État) : FRANCE		Domicile (nom de l'État) : FRANCE	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) SOULA Olivier Castel du Grand Large 115 avenue du Carreau 69330 MEYZIEU FRANCE			
Nationalité (nom de l'État) : FRANCE		Domicile (nom de l'État) : FRANCE	
<input checked="" type="checkbox"/> D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.			

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MEYRUEIX Rémi
42 rue Hector Berlioz
"Le Bois Saint-Rambert"
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :
FRANCE

Domicile (nom de l'État) :
FRANCE

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

NICOLAS Florence
67 rue Auguste Rodin
MANISSIEUX
69800 SAINT PRIEST
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :
FRANCE

Domicile (nom de l'État) :
FRANCE

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :

☐

D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexe.

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

- La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun
- et ☒ a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.
- ☐ est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.
- ☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

BOULINGUIEZ Didier
CABINET PLASSERAUD
65/67 rue de la Victoire
75440 PARIS CEDEX 09
FRANCE

n° de téléphone

04 37 91 62 70

n° de télécopieur

04 37 91 62 79

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

- ☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**Déclaration concernant les modifications :***

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

- ☒ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement
- la description ☐ telle qu'elle a été déposée initialement
- ☒ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34
- les revendications ☐ telles qu'elles ont été déposées initialement
- ☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
- ☒ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34
- les dessins ☒ tels qu'ils ont été déposés initialement
- ☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.

3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration d'un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, à moins que l'administration chargée de l'examen préliminaire international ne reçoive une copie des modifications effectuées en vertu de l'article 19 ou une déclaration du déposant, aux termes de laquelle celui-ci ne souhaite pas effectuer de modifications en vertu de l'article 19 (règle 69.1.d)). (Ne pas cocher cette case lorsque le délai visé à l'article 19 a expiré.)

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en Français, qui est

- ☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.
- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.
- ☐ la langue de publication de la demande internationale.
- ☐ la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le déposant élit tous les États éligibles (c'est-à-dire tous les États qui ont été désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT) à l'exclusion des États ci-après que le déposant souhaite ne pas élire :

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

- | | | |
|--|---|--------------|
| 1. traduction de la demande internationale | : | feuilles |
| 2. modifications selon l'article 34 | : | 4 feuilles |
| 3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | : | feuilles |
| 4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | : | feuilles |
| 5. lettre | : | 1 feuilles |
| 6. autres pièces (<i>préciser</i>) arguments+
modif. visibles | : | 6+4 feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu non reçu

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

- | | |
|---|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes | 5. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature |
| 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct original | 6. <input type="checkbox"/> listage des séquences sous forme déchiffirable par ordinateur |
| 3. <input type="checkbox"/> original du pouvoir général | 7. <input type="checkbox"/> autres éléments (<i>préciser</i>) : |
| 4. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence : | |

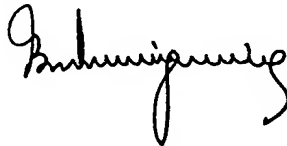
Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.

CABINET PLASSERAUD

BOULINGUIEZ Didier

Le 21 septembre 2005



Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

- | | |
|--|--|
| 1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL : | |
| 2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) : | |
| 3. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et les points 4 et 5 ne sont pas applicables. | <input type="checkbox"/> Le déposant a été informé en conséquence. |
| 4. <input type="checkbox"/> La demande d'examen préliminaire international a été reçue dans le délai de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5. | |
| 5. <input type="checkbox"/> Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82. | |

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR2004/050603	Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FLAMEL0088BQT	Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Déposant FLAMEL TECHNOLOGIES	
CALCUL DES TAXES PRESCRITES	
1. Taxe d'examen préliminaire	1530 P
2. Taxe de traitement <i>(Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant a (ou tous les déposants ont) droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)</i>	159 H
3. Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 1 689 € </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px;">TOTAL</div>	
MODE DE PAIEMENT	
<input checked="" type="checkbox"/> autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas)	<input type="checkbox"/> espèces
<input type="checkbox"/> chèque	<input type="checkbox"/> timbres fiscaux
<input type="checkbox"/> mandat postal	<input type="checkbox"/> coupons
<input type="checkbox"/> traite bancaire	<input type="checkbox"/> autre (préciser) :
AUTORISATION DE DÉBITER (OU CRÉDITER) UN COMPTE DE DÉPÔT <i>(Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus.	IPEA/ <u>EP</u>
<input checked="" type="checkbox"/> <i>(Cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent)</i> Autorisation de débiter tout montant manquant – ou de créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus.	N° de compte de dépôt : <u>2804 0012</u>
	Date : <u>21/09/2005</u>
	Nom : <u>BOULINGUIEZ Didier</u>
	Signature :

REPONSE SELON LA REGLE 66.3 PCT MODIFICATIONS ET ARGUMENTS

Demande internationale de brevet PCT/FR2004/050603 du 19/11/2004
au nom de FLAMEL TECHNOLOGIES

La Demanderesse a étudié l'opinion écrite établie par l'Administration en charge de la recherche internationale et les documents cités dans le rapport de recherche internationale.

Elle formule les observations ci-après qui démontrent que les documents cités n'affectent pas la brevetabilité de l'invention concernée.

Pour répondre aux objections relatives à la clarté de la description et des revendications et pour démarquer l'invention par rapport à l'état de la technique citée dans le rapport de recherche préliminaire, la description et les revendications ont été amendées.

I – CLARTE ET MODIFICATIONS

Les modifications suivantes sont apportées au texte de la demande :

a) Description, page 9, ligne 26 et revendication 3, page 33, ligne 4

Le texte erroné “après injection parentérale, ” est supprimé.

En effet, comme l'indique le passage de la description page 9, ligne 11 et suivantes, la définition de l'invention qui y est donnée est basée sur un comportement *in vitro* et non pas *in vivo*. Dans une telle définition, une injection parentérale ne saurait avoir lieu. Comme l'a justement relevé l'Examinateur, cela est une erreur évidente qu'il convient de corriger.

Par ailleurs, les formulations selon la présente invention gélifient *in vivo*, en présence d'une protéine physiologique (voir la revendication 1) ou *in vitro* en présence d'une protéine (voir la revendication 3). Le passage de la description page 10, ligne 14 est donc abrégé, mais ne remet pas en cause le reste de la description et les revendications.

b) Description, page 16, ligne 1 et revendication 9, page 36, ligne 1

Le texte erroné “n” est supprimé.

PCT/FR2004/050603 du 19/11/2004

En effet, ce passage est inutile puisqu'il est complété par "indépendamment les uns des autres" dans la revendication 9. Pour mémoire, "n" apparaît dans la revendication 7 au niveau du premier crochet fermant de la formule I (page 33). Dans la revendication 8, "n" n'est pas défini, mais serait égal à 2 puisque les formules II, III, IV comportent chacune deux groupements GH (pages 34 et 35).

c) Revendication 21

Il est précisé dans la revendication 21 que les polymères modifiés hydrophobes PO présents dans la formulation selon l'invention peuvent être des polyaminoacides (parmi d'autres types des polymères).

Les revendications 6 à 15, 17 et 18, dont dépend la revendication 21, définissent certains de ces polyaminoacides, formés par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques dont certaines sont porteuses d'un groupement hydrophobe (revendication 6).

Il ne semble donc pas y avoir de contradiction au sein de la revendication 21.

Conclusion

Les modifications présentées ci-dessus sont conformes au texte de la demande telle que déposée et permettent de répondre aux objections de clarté (point V.2.3 de la notification).

Les nouvelles pages 9, 16, 33 et 36 sont jointes en deux exemplaires, l'un où les modifications sont apparentes (texte supprimé ~~barré~~, texte ajouté souligné) et l'autre où les modifications ne sont pas apparentes.

II – BREVETABILITE

1) Invention revendiquée

La présente demande de brevet concerne (revendication 1) une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s) (PA), cette formulation comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère (PO) biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH), lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif (PA), caractérisée :

- en ce que le milieu dispersif de la suspension est essentiellement constitué par de l'eau,
- en ce qu'elle est apte à être injectée par voie parentérale et à former ensuite in vivo un dépôt gélifié, cette formation de dépôt gélifié :
 - étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente in vivo,

PCT/FR2004/050603 du 19/11/2004

- et permettant, d'autre part, de prolonger et de contrôler la durée de libération du PA *in vivo*, au-delà de 24 h après l'administration,
- en ce qu'elle est liquide dans les conditions d'injection,
- et en ce qu'elle est également liquide à la température et/ou au pH physiologiques, et/ou en présence :
 - d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
 - et/ou d'au moins un tensioactif.

L'invention concerne également des produits dérivés ainsi que des procédés de préparation de médicaments ou de formulations dont les caractéristiques techniques comprennent celles des formulations telles que définies ci-dessus. L'invention concerne finalement un procédé de préparation d'une poudre dérivée par séchage d'une formulation définie ci-dessus.

2) Nouveauté

D1 = FR-A-2 786 098 (FLAMEL TECHNOLOGIES)

La publication internationale de la demande internationale de brevet correspondant à D1 est citée dans la présente demande de brevet. D1 concerne des particules à base de polyaminoacide(s), susceptibles d'être utilisées comme vecteur de principe(s) actif(s), ainsi qu'une suspension colloïdale comprenant de telles particules. Un procédé de fabrication est également décrit.

Le principe actif mis en œuvre dans D1 est l'insuline. Comme le montre la figure 1 (exemple 8, p. 18), la durée de libération *in vivo*, chez le chien, est limitée à une durée de 12 heures. Au contraire, selon l'invention, la formulation pharmaceutique permet de prolonger et de contrôler la durée de libération du principe actif *in vivo* au-delà de 24 heures après administration.

En outre, D1 ne mentionne pas les caractéristiques de gélification de la formulation selon l'invention, en présence d'une protéine physiologique *in vivo* ou *in vitro*.

Il faut donc considérer que la présente invention est nouvelle au regard de D1.

D2 = FR-A-2 732 218 (FLAMEL TECHNOLOGIES)

D2 concerne des particules à base de polyaminoacides, susceptibles d'être utilisées comme vecteurs de principe(s) actif(s), ainsi que le procédé de préparation de telles particules.

Il divulgue essentiellement des informations relatives :

- à la préparation de certains copolyaminoacides de leucine et de glutamate de sodium,
- à la formation de micro- ou nano-particules en phase aqueuse,

PCT/FR2004/050603 du 19/11/2004

- à l'association de ces particules avec des protéines,
- à l'agrégation des nano-particules sous l'effet de divers produits chimiques.

Cependant, D2 ne mentionne aucunement le fait de prolonger et de contrôler la durée de libération d'un principe actif *in vivo* au-delà de 24 heures après administration d'une formulation pharmaceutique. Il ne divulgue pas non plus les propriétés de gélification d'une formulation pharmaceutique en présence d'une protéine physiologique, *in vivo*.

Ainsi, ce document ne remet pas en cause la nouveauté de l'invention revendiquée dans la présente demande de brevet.

D3 = FR-A-2 801 226 (FLAMEL TECHNOLOGIES)

D3, cité dans la présente demande de brevet, concerne une suspension colloïdale de particules submicroniques de vectorisation de principes actifs, et le mode de préparation d'une telle suspension.

L'enseignement de D3 ne comprend pas la caractéristique selon laquelle la formulation pharmaceutique peut former, après injection *in vivo*, un dépôt gélifié, au contact d'au moins une protéine physiologique, tout en restant liquide à température et/ou au pH physiologiques, et/ou en présence d'électrolyte physiologique en concentration physiologique et/ou d'au moins un tensioactif.

Il faut donc considérer que l'objet de la présente demande de brevet est nouveau au regard du contenu technique de D3.

D4 = FR-A-2 822 834 (FLAMEL TECHNOLOGIES)

D4 concerne une suspension colloïdale de nano-particules à base de copolymères amphiphiles, pour la vectorisation de principes actifs, ainsi que leur mode de préparation.

Plus particulièrement, le copolymère décrit dans D4 forme des suspensions aqueuses stables, en l'absence de tout tensioactif et de tout solvant organique et à des pH physiologiques. Ce copolymère est dégradable *in vivo* par hydrolyse enzymatique (p. 13, l. 26-33). Le copolymère s'associe spontanément avec un principe actif. Le principe actif peut être libéré *in vivo* pendant des durées de l'ordre de 30 heures, dans le cas de l'insuline p. 14, l. 1-7).

Cependant, D4 ne mentionne pas la caractéristique des formulations selon l'invention, de former *in vivo* un dépôt gélifié après injection parentérale, en présence d'une protéine physiologique normalement présente.

PCT/FR2004/050603 du 19/11/2004

Ainsi, D4 ne mentionne pas l'une des caractéristiques essentielles de la présente invention, de sorte que celle-ci doit être considérée comme nouvelle au vu de D4.

D5 = FR-A-2 838 964 (FLAMEL TECHNOLOGIES)

D5 concerne une suspension colloïdale de particules submicroniques de vectorisation de principes actifs et leur mode de préparation.

Une caractéristique des particules de vectorisation selon D5 est la sélection d'un copolymère séquencé particulier. En phase aqueuse, ce copolymère forme des suspensions colloïdales stables de particules de dimension submicronique, à tous pH physiologiques, en l'absence de tensioactifs.

Cependant, D5 ne divulgue pas les caractéristiques suivantes de la présente invention :

- la formation *in vivo* d'un dépôt gélifié après injection parentéral d'une formulation pharmaceutique selon l'invention, en présence d'au moins une protéine physiologique présente *in vivo*,
- le prolongation et le contrôle de la durée de libération du principe actif *in vivo* au-delà de 24 heures après l'administration.

En conséquence, il faut considérer que la présente invention n'est pas antériorisée par l'enseignement de D5.

D6 = WO-A-99/18142 (MACROMED Inc.)

D6 concerne des copolymères séquencés de poly(lactide-co-glycolide) et de polyéthylène glycol, de faible poids moléculaire, biodégradables, ayant des propriétés de gélification réversible sous l'effet de la température.

Selon D6, c'est la température à laquelle se trouve le polymère qui impose l'état gélifié ou non du polymère. En particulier, en fonction de sa concentration, le polymère se trouve à l'état gélifié ou précipité aux températures physiologiques (de 35°C à 40°C par exemple).

Au contraire, une formulation selon la présente invention est à l'état liquide aux températures physiologiques. Elle ne gélifie *in vivo* qu'en présence d'au moins une protéine physiologique.

Ainsi, l'enseignement de D6 ne semble pas permettre de contester la nouveauté de l'invention objet de la présente demande de brevet.

PCT/FR2004/050603 du 19/11/2004

3) Activité inventive

L'un des objectifs essentiels de la présente invention est de proposer une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s), remédiant aux carences de l'art antérieur. En particulier, de telles formulations doivent permettre, après injection par voie parentérale (e.g. sous cutanée), d'obtenir une durée de libération in vivo prolongée pour des principes actifs non dénaturés, par exemple des protéines humaines ou synthétiques.

Un autre objectif de l'invention est de proposer une formulation pharmaceutique liquide à libération prolongée du principe actif in vivo, qui soit suffisamment fluide pour être aisément injectable et stérilisable par filtration sur des filtres dont la taille des pores est inférieure ou égale à 0,2 microns.

Aucun des documents cités ne divulgue de formulation possédant l'ensemble des caractéristiques de l'invention. En conséquence, ces documents ne permettraient pas à l'homme du métier d'aboutir à la présente invention, de sorte que celle-ci doit être considérée comme inventive.

4) Application industrielle

L'Examinateur a reconnu que la présente invention possède une application industrielle.

III – CONCLUSION

Il ressort de l'examen de antériorités citées dans le rapport de recherche préliminaire qu'aucune d'elles, prise seule ou en combinaison, ne divulgue ni même ne suggère une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s), ayant notamment pour caractéristique de pouvoir être injectée par voie parentérale et de former ensuite in vivo un dépôt gélifié, cette formation de dépôt gélifié :

- étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente in vivo,
- et permettant, d'autre part, de prolonger et de contrôler la durée de libération du PA in vivo, au-delà de 24 h après l'administration.

La Déposante demande donc l'établissement d'un rapport d'examen préliminaire international favorable, reconnaissant la brevetabilité de l'invention revendiquée.

physiologique et/ou d'au moins un tensioactif, ni d'une dispersion in vivo d'un ou plusieurs solvants organiques éventuellement contenus dans la formulation injectée.

Sans vouloir être lié par la théorie, on peut penser que les protéines physiologiques présentes in vivo dans des concentrations physiologiques, permettent l'agrégation des nanoparticules de PO associées à au moins un PA. Une telle gélification s'opère, par exemple, en une ou plusieurs heures, 24 h, 48 h ou 72 h, entre autres.

Conformément à une forme optimisée de l'invention, la concentration en [PO] de la formulation est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vivo, après injection parentérale, en présence d'au moins une protéine physiologique.

Selon un mode de définition qui n'est plus basé sur un comportement in vivo comme ci-dessus indiqué, mais sur un comportement in vitro, l'invention concerne une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s) – PA-, cette formulation :

- 15 o étant liquide en atmosphère ambiante,
- o étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence :
 - * d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
 - * et/ou d'au moins un tensioactif,
- 20 o et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau,
- 25 caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, ~~après injection parentérale, en~~ présence d'au moins une protéine.

De préférence, la formulation pharmaceutique liquide selon l'invention est caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que :

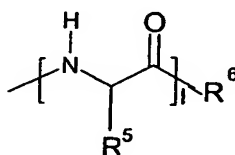
- 30 ▪ $[PO] \geq 0,9.C1$,
- de préférence $20.C1 \geq [PO] \geq C1$,
- et mieux encore $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

35 Le dépôt gélifié obtenu après injection parentérale de la formulation permet une prolongation intéressante de la durée de libération du PA (e.g. protéine thérapeutique) ainsi qu'une réduction du pic de concentration plasmatique.

La durée de libération du PA est notamment significativement augmentée par rapport à

Avantageusement, les n -groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



(GH)

dans laquelle :

- R^5 représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- R^6 représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- l varie de 0 à 6.

Selon une caractéristique remarquable de l'invention, tout ou partie des groupements hydrophobes R^6 des PO sont choisis de façon indépendante, dans le groupe de radicaux comportant :

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S).

En pratique et sans que cela ne soit limitatif, le radical hydrophobe R^6 du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.

Selon une première forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

Selon une deuxième forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

Selon une troisième forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des copolymères d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.

façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, après ~~injection parentérale, en~~ 5 ~~présence d'au moins une protéine.~~

- 4 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que:

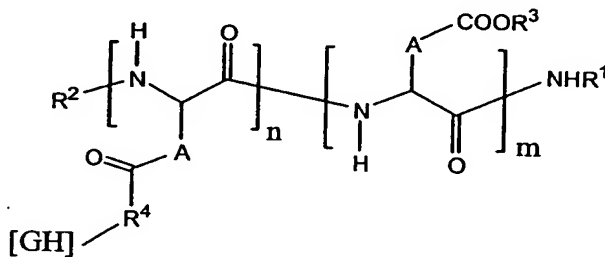
- $[PO] \geq 0,9.C1$,
- de préférence $20.C1 \geq [PO] \geq C1$,
- et mieux encore $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

- 15 - 5 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa viscosité est inférieure ou égale à 5 Pa.s.

- 6 -** Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère (PO) est un polyaminoacide formé par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, au moins une partie de ces unités étant porteuses de greffons comportant au moins un groupement hydrophobe (GH).

- 7 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le (ou les) PO sont définis par la formule générale (I) suivante :

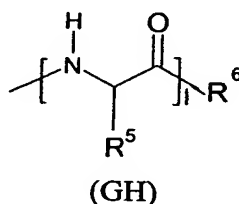


(I)

dans laquelle :

- R¹ représente un H, un alkyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, benzyle, une unité acide aminé terminale ou -R⁴-[GH] ;
- R² représente un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, un pyroglutamate ou -R⁴-[GH] ;

- 9 - Formulation selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que les n groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



dans laquelle :

- R^5 représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- R^6 représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- l varie de 0 à 6.

- 10 - Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que tout ou partie des radicaux hydrophobes R^6 des PO sont choisis de façon indépendante dans le groupe de radicaux comportant :

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S).

- 11 - Formulation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R^6 du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.

- 12 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

physiologique et/ou d'au moins un tensioactif, ni d'une dispersion in vivo d'un ou plusieurs solvants organiques éventuellement contenus dans la formulation injectée.

Sans vouloir être lié par la théorie, on peut penser que les protéines physiologiques présentes in vivo dans des concentrations physiologiques, permettent l'agrégation des nanoparticules de PO associées à au moins un PA. Une telle gélification s'opère, par exemple, en une ou plusieurs heures, 24 h, 48 h ou 72 h, entre autres.

Conformément à une forme optimisée de l'invention, la concentration en [PO] de la formulation est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vivo, après injection parentérale, en présence d'au moins une protéine physiologique.

Selon un mode de définition qui n'est plus basé sur un comportement in vivo comme ci-dessus indiqué, mais sur un comportement in vitro, l'invention concerne une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s) – PA-, cette formulation :

- 15 ○ étant liquide en atmosphère ambiante,
- étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence :
 - * d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
 - * et/ou d'au moins un tensioactif,
- 20 ○ et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau,
- 25 caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, en présence d'au moins une protéine.

De préférence, la formulation pharmaceutique liquide selon l'invention est caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que :

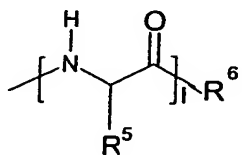
- 30 ■ $[PO] \geq 0,9.C1$,
- de préférence $20.C1 \geq [PO] \geq C1$,
- et mieux encore $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

35 Le dépôt gélifié obtenu après injection parentérale de la formulation permet une prolongation intéressante de la durée de libération du PA (e.g. protéine thérapeutique) ainsi qu'une réduction du pic de concentration plasmatique.

La durée de libération du PA est notamment significativement augmentée par rapport à

Avantageusement, les groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



(GH)

dans laquelle :

- R⁵ représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- R⁶ représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- l varie de 0 à 6.

Selon une caractéristique remarquable de l'invention, tout ou partie des groupements hydrophobes R⁶ des PO sont choisis de façon indépendante, dans le groupe de radicaux comportant :

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S).

En pratique et sans que cela ne soit limitatif, le radical hydrophobe R⁶ du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.

Selon une première forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

Selon une deuxième forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

Selon une troisième forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des copolymères d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.

façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, en présence d'au moins une protéine.

- 4 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que:

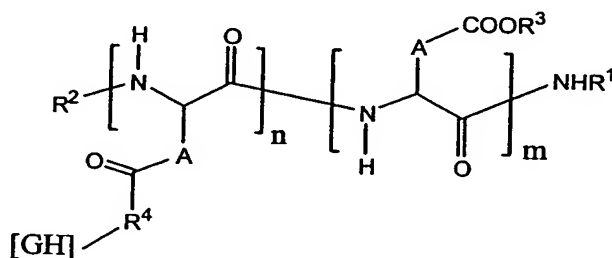
- $[PO] \geq 0,9.C1$,
- de préférence $20.C1 \geq [PO] \geq C1$,
- et mieux encore $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

avec C1 représentant la concentration de "gélification induite" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

- 5 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa viscosité est inférieure ou égale à 5 Pa.s.

- 6 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère (PO) est un polyaminoacide formé par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, au moins une partie de ces unités étant porteuses de greffons comportant au moins un groupement hydrophobe (GH).

- 7 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le (ou les) PO sont définis par la formule générale (I) suivante :

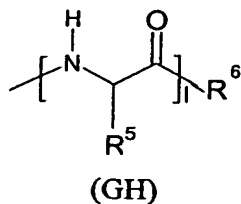


(I)

dans laquelle :

- R^1 représente un H, un alkyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, benzyle, une unité acide aminé terminale ou $-R^4\text{[GH]}$;
- R^2 représente un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, un pyroglutamate ou $-R^4\text{[GH]}$;

- 9 - Formulation selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que les groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



dans laquelle :

- R⁵ représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- R⁶ représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- l varie de 0 à 6.

- 10 - Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que tout ou partie des radicaux hydrophobes R⁶ des PO sont choisis de façon indépendante dans le groupe de radicaux comportant :

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S).

- 11 - Formulation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R⁶ du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.

- 12 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.



Europäisches
Patentamt

European
Patent office

Office européen
des brevets

Einsender / Sender / Expéditeur :

CABINET PLASSERAUD

65/67, rue de la Victoire
75440 Paris Cedex 09
FRANCE

EPO - Munich
80

24. Sep. 2005

☒ D-80298 München
☒ (+49-89) 2399-0
Tx 523 656 epmu d
Fax (+49-89) 23 99-44 65

☒ P.B. 5818 Patentlaan 2
☒ NL-2280 HV Rijswijk
Tx (+31-70) 340-2040
Fax 31 651 epo nl
(+31-70) 340-3016

☒ D-10958 Berlin
☒ (+49-30) 25901-0
Fax (+49-30) 25901-840

**Bestätigung über den
Eingang nachgereichter
Untedagen für Patentan-
meldungen/Patente beim
Europäischen Patentamt**

**Acknowledgement of
receipt for subsequently
filed items relating to
patent applications/patents
at the European Patent
Office**

**Accusé de réception à
l'Office européen des bre-
vets de pièces produites
postérieurement au dépôt
d'une demande de brevet/
à la délivrance d'un brevet
européen**

Datum und Ort des Eingangs sind aus
der Perforation dieser
Eingangsbestätigung ersichtlich
(M + Datum = Einreichungsort München;
Datum ohne Zusatz = Einreichungsort
Den Haag; Datum + B = Einreichungsort
Berlin)

Date and place of receipt are shown by
the perforation appearing on this receipt

(M + date = Munich as place of receipt;
date alone = The Hague as place of
receipt; date + B = Berlin as place of
receipt)

La date et le lieu de réception sont indi-
qués par la perforation du présent
accusé de réception

(M + date = pièces reçues à Munich;
date seule = pièces reçues à La Haye;
date + B = pièces reçues à Berlin)

Eingereichte Unterlagen

Items filed

Pièces envoyées

Anmeldungs- (und Direktions-*) Nr./Patent Nr. Application (and Directorate*) No./Patent No. N de la demande (et de la direction*)/n du brevet	Ihr Zeichen Your reference Votre référence	ggfs. Art und Datum der Unterlagen** Nature and date of items (optional)** Nature et date des pièces (facultatif)**
1 PCT/FR2004/050603	ECO/BLI/SBu	. N/courrier du 21/09/05
2		. Demande d'examen préliminaire
3		. Bordereau de taxes
4		. Nos arguments
5		. pages modifiées de la description
6		et des revendications
7	REÇU LE	
8	29 SEP. 2005	
9		
10	Cbt Plasseraud	

* falls bereits bekannt

* if already known

* si déjà connu

** Der Eingang der angegebenen
Unterlagen wird bestätigt.
Enthält diese Spalte keine
Eintragungen, so wird lediglich
bestätigt, daß eine Sendung zu dem
angegebenen Aktenzeichen einge-
gangen ist.

** The receipt of the items indicated is
confirmed.
If this column does not contain any
entries, it is only confirmed that an
item has been received for the
indicated file.

** La réception des pièces indiquées
est confirmée.
Faute de mention dans cette
colonne, le présent accusé de
réception se rapporte à une pièce
quelconque envoyée sous la
référence indiquée.